

Reacciones adversas del imatinib como droga de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica

Adverse reactions to imatinib as second-line drug in patients with chronic myeloid leukemia

Dr. Onel M. Ávila Cabrera¹; Dr. Edgardo E. Espinosa Estrada¹; Dr. Edgardo Espinosa Martínez¹; Dr. Carlos Hernández Padrón¹; Dr. Luis G. Ramón Rodríguez¹; Dra. Lissette Izquierdo Cano¹; DrC. Antonio A. Bencomo Hernández¹

¹Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

El imatinib es un inhibidor sintético de la tirosina cinasa usado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) y considerado como la droga de primera línea para el tratamiento de la enfermedad. Los efectos adversos más comunes son: náuseas, dolores musculoesqueléticos, diarrea, erupción cutánea, fatiga y mielosupresión, a expensas, fundamentalmente, de la línea granulopoyética. Se realizó un estudio en 43 pacientes adultos (23 femeninos y 20 masculinos) con LMC Ph⁺ en fase crónica, atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología y en otros servicios de hematología del país. Todos los casos presentaron resistencia o intolerancia al tratamiento con interferón alfa recombinante (INF α) y recibieron terapia con imatinib (400mg/día) en el período comprendido entre abril del 2003 hasta julio del 2008. El 48,8 % de los pacientes no tuvieron reacciones adversas. Dentro de los efectos adversos no hematológicos, los más frecuentes fueron: 23,3 % dolores óseos, musculares o ambos; 23,3 % edemas; 20,9 % hipopigmentación de la piel; y 11,6 % nódulos subcutáneos. Dentro de las reacciones hematológicas, en el 14 % se diagnosticó la anemia hemolítica inmune por droga; en el 11,6 % la trombocitopenia inmune por droga; y en el 9,3 % bicitopenia.

Palabras clave: leucemia mieloide crónica, imatinib, reacciones adversas.

ABSTRACT

Imatinib is a synthetic inhibitor of kinase-tyrosine used in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML) and also is considered as the first-line drug for the treatment of this entity. The commonest side effects include: nausea, musculoskeletal pains, diarrhea, cutaneous

eruption, fatigue and myelosuppression mainly at the expense of granulopoiesis line. A study was conducted in 43 adult patients (23 females and 20 males) presenting with CML pH⁺ in chronic phase, seen in the Hematology and Immunology Institute and in other Hematology services in our country. All cases showed resistance and intolerance to treatment with recombinant Alfa-Interferon (INF α) and Imatinib therapy (400 mg/day) from April, 2003 to July, 2008. The 48,8% of patients have not adverse reactions. The more frequent non-hematologic side effects include bone, muscular or both pain (23%), edema (23,3%); skin hypopigmentation (20,9%), and subcutaneous nodules (11,6%). In hematological reactions are included the drug-hemolytic anemia (14%) drug-immune anemia, drug immune thrombocytopenia (11,6%) and bicitopenia (9,3%).

Key words: Chronic myeloid leukemia, Imatinib, adverse reactions.

INTRODUCCIÓN

El mesilato de imatinib (Glivec) es un inhibidor sintético de la tirosina cinasa usado en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) que actúa específicamente inhibiendo el punto de ruptura de la proteína de fusión BCR/ABL, con actividad tirosina cinasa como resultado de la anomalía conocida como cromosoma de Filadelfia (Ph⁺).¹⁻³

Este tratamiento es aceptado en numerosos países para su aplicación en pacientes con LMC de reciente diagnóstico tanto en fase crónica como acelerada o crisis blástica, en pacientes en fase crónica que no han respondido a la terapia con interferón alfa recombinante (INF α), así como los que se encuentran en fase acelerada o crisis blástica después del fracaso de la terapia con INF α .³

Los efectos adversos más comunes asociados con el tratamiento con imatinib son: retención hídrica, náuseas, dolores musculoesqueléticos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, entre otros; y de los efectos tóxicos hematológicos, la mielosupresión, a expensas fundamentalmente, de la línea granulopoyética que está estrechamente relacionada con el uso del medicamento en fases avanzadas de la enfermedad.⁴⁻⁶

En este trabajo se comunican los efectos adversos hematológicos y no hematológicos del imatinib en pacientes con LMC que utilizaron este medicamento como droga de segunda línea.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y longitudinal de 43 pacientes adultos (23 femeninos y 20 masculinos) con LMC Ph⁺ en fase crónica, atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología y en otros servicios de hematología del país. Todos presentaron resistencia o intolerancia al tratamiento con INF α recombinante y recibieron terapia con Glivec (*Novartis Pharma AG*, Basel, Suiza), como droga de segunda línea, 400mg/día, en el período comprendido entre abril del 2003 y julio del 2008. Los datos para el análisis de los efectos adversos se obtuvieron de la revisión de las historia clínicas. La anemia hemolítica inmune inducida por Glivec se confirmó mediante una prueba de antiglobulina directa positiva y por

la presencia de anticuerpos anti-imatinib en el suero del paciente.⁷ El diagnóstico de la trombocitopenia inmune se realizó por la presencia de anticuerpos antiplaquetarios reactivos en la técnica de ELISA.⁸

RESULTADOS

El 48,8 % (n=21) de los pacientes no tuvo reacciones adversas. Dentro de los efectos adversos no hematológicos, los más frecuentes fueron: 23,3 % (n=10) dolores óseos, musculares o ambos; 23,3 % (n=10) edemas; 20,9 % (n=9) hipopigmentación de la piel; y 11,6 % (n=5) nódulos subcutáneos (tabla 1).

Tabla 1. Reacciones adversas no hematológicas asociadas al tratamiento con GLIVEC en pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes o intolerantes al IFN α recombinante

Manifestaciones no hematológicas					
Reacciones	n	%	Reacciones	n	%
Ninguna	21	48,8	Cefaleas	2	4,7
Dolores óseos, musculares, o ambos	10	23,3	Vómitos	2	4,7
Edemas	10	23,3	Vasculitis	2	4,7
Hipopigmentación de la piel	9	20,9	Lesiones eritematosas	2	4,7
Nódulos subcutáneos	5	11,6	Úlceras orales	1	2,4
Síntomas generales	3	7,0	Acroparestesia	1	2,4
Fiebre	2	4,7	Hirsutismo	1	2,4
Diarreas	2	4,7	Parotiditis	1	2,4

Dentro de las hematológicas, en el 14 % (n=6) se diagnosticó la anemia hemolítica inmune por droga, en el 11,6 % (n=5) la trombocitopenia inmune por droga, y en el 9,3 % (n=4) bicitopenia (tabla 2).

Tabla 2. Reacciones adversas hematológicas asociadas al tratamiento con GLIVEC en pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes o intolerantes al IFN α recombinante

Manifestaciones hematológicas					
Reacciones	n	%	Reacciones	n	%
Anemia hemolítica inmune por droga	6	14,0	Manifestaciones hemorrágicas	4	9,3
Trombocitopenia inmune	5	11,6	Anemia	3	7,0
Bicitopenia	4	9,3	Aplasia	3	7,0

DISCUSIÓN

Los efectos adversos derivados de un tratamiento forman parte de la evaluación de la eficacia terapéutica específica y en determinadas situaciones entorpecen el pronóstico del paciente. En la serie estudiada, no se evidenciaron reacciones adversas asociadas con el tratamiento en el 48,8 % de los enfermos, lo que es inferior a lo registrado en la literatura.^{3,5,9}

En distintas investigaciones en que se ha utilizado Glivec como droga de segunda línea, se ha encontrado que el 58 % presenta: fiebre, diarreas, dolores óseos, musculares o ambos; hipopigmentación de la piel, entre otros. De los efectos tóxicos hematológicos, la mielosupresión a expensas fundamentalmente de la línea granulopoyética.^{4-6,10} Estos hallazgos coinciden con los encontrados en nuestra casuística.

En la serie estudiada se observaron, además de la vasculitis, reacciones adversas poco frecuentes como la presencia de nódulos subcutáneos y parotiditis, confirmados ambos por estudio histológico. Otros, como la anemia hemolítica inmune inducida por imatinib, han sido comunicados en muy pocos casos, generalmente de forma anecdótica.¹¹ En todos los pacientes con esta complicación se confirmó la presencia de inmunocomplejos droga anti-droga capaces de unirse a los hematíes y mediar la hemólisis. Es de destacar que la alta frecuencia (14 %) de esta reacción adversa en la serie estudiada, no ha sido previamente publicada en estudios que involucran a un gran número de pacientes.^{9,10,12,13} Esto podría estar relacionado con que los enfermos de esta serie recibieron el imatinib después de la terapia con IFN α recombinante y en la mayoría de los estudios publicados, los pacientes lo recibieron al diagnóstico de la enfermedad.

La trombocitopenia en el tratamiento con imatinib generalmente se considera secundaria a la mielosupresión asociada con la terapia con este fármaco.^{5,13,14} Sin embargo, la mediación de mecanismos inmunes en su etiología no ha sido comunicada previamente en la literatura consultada. En todos los casos, en la técnica de ELISA se encontraron anticuerpos anti-plaquetarios reactivos, lo que avala estos hallazgos. No obstante, es necesario confirmar por estudios de elución de anticuerpos, si estos son autoanticuerpos o inmunocomplejos inducidos por el medicamento.

El hallazgo en este estudio de efectos adversos poco frecuentes, entre los que se destacan la anemia y la trombocitopenia inmunes, que respondieron favorablemente al tratamiento con inmunosupresores, sugiere la existencia de una reacción inmune del organismo secundaria al tratamiento con imatinib. Se debe resaltar que la respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor permitió continuar con la administración del medicamento para evitar la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Curran MP, Croom KF, Goa KL. Imatinib mesylate: A review of its use in chronic myeloid leukemia. *Am J Cancer* 2003;2:439-54.
2. Knight GW, McLellan D. Use and limitations of Imatinib mesylate (Glivec), a selective inhibitor of the tyrosine kinase Abl transcript in the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Br J Biomed Sci* 2004;6:103-11.
3. Moen MD, Mckeage K, Plosker GL, Siddiqui MAA. Imatinib: A review of its use in chronic myeloid leukaemia. *Drugs* 2007;67:299-320.
4. Rabinowitz I, Larson RS. Chronic myeloid leukemia. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Parackevs F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 5144.
5. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Prescribing information (US): Gleevec (Imatinib mesylate) tablets [en línea] 2007 Disponible en: <http://www.fda.gov/cder>. (Consultado 16 de diciembre 2009).

6. Espinosa Martínez E, Espinosa Estrada E, Hernández C, Ramón LG, Ávila OM, Izquierdo OM, et al. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con mesilato de Imatinib en pacientes resistentes o intolerantes al Interferon alfa recombinante. Resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2010;26:12-26. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol_26_1_10/hih02110.htm
7. Petz LD, Garraty G. Immune hemolytic anemias. 2 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
8. Díaz M, Bencomo AA, Castillo D, Levón R, Alfonso Y. Desarrollo de un ensayo inmunoenzimático para la detección de anticuerpos antiplaquetarios de los isotipos IgG, IgA e IgM. Rev Argent Transfus 2002;XXVIII:49-58.
9. Dorr DA, Burdon R, West DP, Lagman J, Georgopoulos C, Belknap SM, et al. Quality of reporting of serious adverse drug events to an institutional review board: A case study with the novel cancer agent, Imatinib mesylate. Clin Cancer Res 2009;15:3850-5.
10. Gómez Flores MA, Morel IA, Ramírez LM, Gómez Flores DS. Efectos adversos del mesilato de Imatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Rev Posgrado VIa Cát Med 2007;74:16-9.
11. Novaretti MC, Fonseca GH, Conchon M, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone D de A. First case of immune-mediated haemolytic anaemia associated to Imatinib mesylate. Eur J Haematol 2003;71:455-8.
12. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Giles F, García Manero G, et al. Survival benefit with Imatinib mesylate versus interferon-a-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Blood 2006;108:1835-40.
13. Druker BJ, Francois G, O'Brien S, Gathmann I, Kantarjian MD, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2006;355:2408-17.
14. Van Deventer HW, Hall MD, Orlowski RZ, Mitchell BS, Berkowitz LR, Hogan G, et al. Clinical course of thrombocytopenia in patients treated with Imatinib mesylate for accelerated phase chronic myelogenous leukemia. Am J Hematol 2002;71:184-90.

Recibido: 18 de marzo del 2010.

Aprobado: 5 de abril del 2010.

Dr. *Onel M. Ávila Cabrera*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268, Fax (537) 644 2334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu

Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>